

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-181224

(43)Date of publication of application : 15.10.1984

(51)Int.CI.

A61K 45/02

C07G 7/00

(21)Application number : 58-054495 (71)Applicant : SUMITOMO CHEM
CO LTD

(22)Date of filing : 29.03.1983 (72)Inventor : YAMAHIRA
YOSHINARI
FUJIOKA TAKAHARU
SATO SHIGEJI

(54) PRODUCTION OF STABILIZED INTERFERON PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: An aminoacid or a combination thereof with human serum albumin is added to an interferon aqueous solution, then freeze drying is effected to produce the titled preparation having actions of inhibiting virus proliferation and resisting tumors.

CONSTITUTION: An aminoacid or a combination thereof with human serum albumin is added to an interferon aqueous solution. Then, preferably the pH is adjusted to 7.1 ± 0.1 using hydrochloric acid or sodium hydroxide, in order to increase the stability of interferon. The resultant solution is freeze-dried to give the objective interferon preparation. The amount of the aminoacid added is preferably 0.05W0.3w/v%, while the amount of human serum albumin is preferably 0.01W1w/v%. When the resultant preparation is dissolved, the use of glucose aqueous solution or the addition of glucose to a solution of the interferon in a physiological salt solution enables the interferon to be kept stable, even after dissolving.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's
decision of rejection]

[Kind of final disposal of application
other than the examiner's decision of

Regarding amino acid incorporated in the preparation, there is following description on page 138 (2), lines 7 to 18 of left upper column in Japanese Unexamined Patent Publication No. 59-181224(2)

Somewhat of the effect of the present invention can be achieved no matter which amino acid is used; however, it is believed that using polar amino acids is particularly effective.

Here, polar amino acids are those defined as polar amino acids in "Kouso no Butsurigaku (*Physics of enzymes*)" written by Vol'kenshtin, M.V. and translated by Toyoichi TANAKA, published by Misuzu Shobo in 1972, i.e., amino acids having relatively more hydrophilic properties than others. Specific examples thereof include Arg, Asp(NH₂), Glu, Glu(NH₂), His, Lys, Ser, Thr, etc.

Among these, glutamic acid is particularly preferable.

⑯ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59-181224

⑬ Int. Cl.³
A 61 K 45/02
C 07 G 7/00

識別記号

厅内整理番号
7043-4C
6956-4H

⑭ 公開 昭和59年(1984)10月15日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑮ 安定なインターフェロン製剤の製法

⑯ 特 願 昭58-54495

⑰ 発明者 佐藤重二

⑯ 出 願 昭58(1983)3月29日

茨木市藏垣内1丁目3番45号住友化学工業株式会社内

⑰ 発明者 山平良也

茨木市藏垣内1丁目3番45号住友化学工業株式会社内

⑯ 出 願 人 住友化学工業株式会社

⑰ 発明者 藤岡敬治

大阪市東区北浜5丁目15番地

⑯ 代理人 弁理士 諸石光熙 外1名

明細書

1. 発明の名称

安定なインターフェロン製剤の製法

2. 特許請求の範囲

1) インターフェロン水溶液にアミノ酸もしくはアミノ酸および人血清アルブミンを添加し、凍結乾燥することを特徴とするインターフェロン製剤の製法。

2) アミノ酸が極性アミノ酸である特許請求の範囲第一項記載のインターフェロン製剤の製法。

3) 極性アミノ酸がグルタミン酸である特許請求の範囲第二項記載の安定なインターフェロン製剤の製法。

8. 発明の詳細な説明

本発明は安定なインターフェロン製剤に関するものである。さらに詳しくはインターフェロン水溶液にアミノ酸もしくはアミノ酸および人血清アルブミンを添加し、凍結乾燥することを特徴とするインターフェロン製剤の製法に関する

る。

インターフェロンはウイルスあるいはその他の物質の刺激により、ヒトを含む動物細胞から產生されるある種の糖蛋白であり、ウイルス増殖抑制作用、抗腫瘍作用などを有する非常に有用な物質である。

このインターフェロンには種々の型があり、それらは大きさ、 α 、 β 、 γ に分類され、それぞれ薬効面等で微妙に異なる効果が期待されている。

しかしながらそのいずれの型のインターフェロンも不安定であるため医薬品として供給するにはなんらかの工夫を施す必要があった。

これまでにも、安定性の改良を意図して、種々の処方にて凍結乾燥が試みられてきたがいずれも満足な結果を得るに至らず、検討は困難をきわめていた。

本発明者らは、ヒトインターフェロンの精製研究とともに、このものの活性を安定化させる方法についても長年検討を続けその結果全く意

外にも、インターフェロン水溶液にアミノ酸もしくは、アミノ酸および人血清アルブミンを添加し、凍結乾燥することにより、凍結乾燥状態でのインターフェロンの活性も著しく安定化されるという新規なる知見を得、本発明を完成せしめたのである。

本発明においては、いずれのアミノ酸を用いても相当の効果があるが、好ましくは、極性アミノ酸を用いることがより効果的であると思われる。

ここでいう極性アミノ酸とは「酵素の物理学(ボルケンシュタイン著、田中豊一訳、みすず書房刊、1972年版)記載の分類にしたがうものであって、アミノ酸のうち、その性質が全体としてより親水的であるものを指し、より具体的には Arg, Asp(NH₂), Glu, Glu(NH₂), His, Lys, Ser, Thr などがあげられる。

さらにこの中でもグルタミン酸が好ましい。

また、アミノ酸の塩、たとえばナトリウム塩等も同様に用いることができる。

フェロンを安定化させることを見い出したが、本発明方法により得られたインターフェロン凍結乾燥製剤の溶解液にブドウ糖水溶液を用いるか、または生理食塩水で溶解後ブドウ糖を添加すること等により溶解後もインターフェロンを安定化させることができる。

以下の実験例において本発明をより明瞭に説明する。

実験例

人血清アルブミンが最終濃度として 0.15 W/v % 添加されたヒトイインターフェロン溶液(1mL中に 1.6×10^6 國際単位のインターフェロン- α を含む)にそれぞれ、グルタミン酸(最終濃度として 0.2 W/v % となるよう添加する)、ブドウ糖(同 1 W/v %)およびマンニット(同 1 W/v %)を添加した後、0.1 N-HCl および 0.1 N-NaOH にて pH を 7.1 ± 0.1 に調整し、沪過して、凍結乾燥したものおよび対照として上記ヒトイインターフェロン- α 溶液(pH 7.1 ± 0.1)をそ

なおアミノ酸の添加量については、特に規定はないがより好ましくは、0.05 ~ 0.8 W/v % となるように添加するのが適当である。また人血清アルブミンの添加は必須ではないが共存下でも安定化効果は認められ、その際の添加量は好ましくは 0.01 ~ 1 W/v % であるのが適当と思われる。

本発明方法を実施するにあたっては、インターフェロン水溶液に、アミノ酸もしくはアミノ酸および人血清アルブミンを添加した後、塩酸、水酸化ナトリウムを用いて pH を 7.1 ± 0.1 程度に調整した方がインターフェロンの安定性を高めるうえで好ましい。さらに得られた溶液を凍結乾燥するが、その方法は通常の方法が用いられる。

本発明方法を実施するにあたり、等強化剤、pH 調節剤、無痛化剤、賦形剤等を通常の方法に従い加えてよい。

また本発明者らは、別途インターフェロン水溶液にブドウ糖を添加することによりインター

のまま沪過して凍結乾燥したものについてその安定性を比較した。

なおインターフェロンの力価測定は、インターフェロン- α のモノクロナール抗体を用いた(註) RIA 法により行なった。

結果は表 1 に示す通りであり、人血清アルブミンおよびブドウ糖の添加では、着色ならびに力価と pH の著しい低下が認められ、また人血清アルブミンおよびマンニット添加サンプルと、人血清アルブミンのみ添加されたサンプルでも、力価の低下が認められているのに対して人血清アルブミンおよびグルタミン酸添加サンプルでは力価、pH、性状、溶状とも何ら問題は認められなかった。

表 1

保存条件	項目	人血清アルブミン添加	人血清アルブミンおよびグルタミン酸添加	人血清アルブミンおよびブドウ糖添加	人血清アルブミンおよびマンニット添加
開始時	力価	100	100	100	100
	性状	白色	白色	白色	白色
	溶状	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明
	pH	7.25	7.15	7.09	7.08
50°C 2週間	力価	84.8	98.5	25.6	78.1
	性状	変化なし	変化なし	茶褐色	変化なし
	溶状	変化なし	"	茶褐色透明	"
50°C 4週間	pH	7.87	7.18	8.75	7.18
	力価	64.8	100.5	—	65.1
	性状	変化なし	変化なし	濃茶褐色	変化なし
	溶状	変化なし	"	濃茶褐色透明	"
	pH	7.86	7.15	8.28	7.20

(注) 力価は、各々、保存開始時の力価を100とした時の相対含量パーセントで示した。

(註) インターフェロンαのモノクロナール抗体を用いた RIA; ダイナボットR I研究所製—インターフェロンαキットを使用

次にこの発明の実施例を示すがこれらは例はこの発明を限定するものではない。

実施例 1

ヒトインターフェロン溶液(1mL中に1.6×10⁶国際単位のインターフェロンαを含む)にグルタミン酸を最終濃度が0.2W/V%となるように添加し、0.1N-HClおよび0.1N-NaOHにてpHを7.1±0.1に調整して、沪過し、これを、凍結乾燥することにより、安定なヒトインターフェロンα製剤を得た。

実施例 2

ヒトインターフェロン溶液(1mL中に1.6×10⁶I Uのインターフェロンαを含む)に人血清アルブミンおよびグルタミン酸をそれぞれ最終濃度が、0.15W/V%、0.2W/V%となるように添加し、0.1N-HClおよび0.1N-NaOHにてpHを7.1±0.1に調整して沪過し、これを凍結乾燥することにより、安定なヒトインターフェロンα製剤を得た。